Ciclacillin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion

(Prüfung der klinischen Anwendbarkeit, Bestimmung der Plasmawerte, der biologischen Halbwertszeit und Urinspiegel)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Rudi Reinert

Saarbrücken

1974

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. C.E. ALKEN

CICLACILLIN BEI PATIENTEN MIT NORMALER UND EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

(Prüfung der klinischen Anwendbarkeit, Bestimmung der Plasmawerte, der biologischen Halbwertszeit und Urinspiegel)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von
Rudi Reinert
geb. am 19.4.1946 in Grimmersum

Dekan: Professor Dr. med. G. A. JUTZLER

Referenten: Professor Dr. med. K. KÖNIG
Professor Dr. med. W. BURMEISTER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung war am 20. Juni 1974

Meiner Frau Regina

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung und Fragestellung	1
II.	Beschreibung des Präparates CICLACILLIN	8
III.	Krankengut und Methodik	12
IV.	Ergebnisse	24
	A. Nebenwirkungen, die bei der intravenösen Applikation von 2 g Ciclacillin beobachtet wurden	24
	B. Nebenwirkungen, die bei der Kurzinfusion von 5 g Ciclacillin beobachtet wurden	25
	C. Ergebnisse der mikrobiologischen Plasmaspiegelbestimmung und Ermittlung der biologischen Halbwertszeit für 20 Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung nach Verabreichung von 5 g Ciclacillin in einer Kurzinfusion	28
	D. Ergebnisse der mikrobiologischen Plasmaspiegelbestimmung und Bestimmung der biologischen Halbwertszeit bei 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach intravenöser Verabreichung von 2 g Ciclacillin	32
	E. Ergebnisse der mikrobiologischen Urinspiegelbestimmung. Ciclacillin-Ausscheidung im Urin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach einmaliger intravenöser Applikation von 2 g	36
	F. Ergebnisse der Dauertherapie mit Ciclacillin bei Patient I/11 K.H.	44

Seite

V.	Diskussion	47
VI.	Zusammenfassung	53
VII.	Therapeutische Konsequenzen	55
VIII.	Abbildungen	57
IX.	Literaturverzeichnis	63
X.	Danksagung	69
XI.	Lebenslauf	70

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Für die Behandlung bakterieller Infektionen stehen uns heute etwa 50 verschiedene Chemotherapeutika zur Verfügung. Vom Standpunkt des Bakteriologen aus kann man insgesamt mit den uns zur Verfügung stehenden antibakteriellen Substanzen zufrieden sein. Das soll natürlich nicht heißen, daß nicht jedes neu hinzukommende Chemotherapeutikum zu begrüßen ist, vor allem dann, wenn es ein neues Wirkungsspektrum oder einen neuen Wirkungsmechanismus aufweist, wenn die therapeutische Breite größer ist oder wenn eine geringere Nebenwirkungsquote vorliegt (VOGT, 1970).

Die Suche und Entwicklung von neuen, wirksameren Chemotherapeutika ist notwendig, da unter der Behandlung mit Antibiotika neue Formen von Erregern in den Vordergrund getreten sind, die früher eine untergeordnete Rolle spielten. Es handelt sich dabei um Mikroorganismen, deren Stoffwechsel durch die Therapeutika nicht, oder nicht mehr beeinträchtigt wird, entweder durch Auslese einiger bereits primär vorhandener resistenter Erreger, oder durch Mutation einzelner Erreger, die sich dann weiter ungehemmt vermehren können (KUSCHINSKY, 1970).

Das therapeutisch bedeutsamste Antibiotikum ist auch heute noch Penicillin G, dank seiner hervorragenden therapeutischen Eigenschaften, unübertroffenen Wirkungsintensität, minimalen Toxizität und geringen Tendenz zu Resistenzsteigerungen der Bakterien. Gewisse Nachteile wie rasche Ausscheidung, Säureempfindlichkeit sowie Inaktivierung durch Penicillinase - doch nicht die Allergiegefahr -, konnten durch bestimmte Salze von Penicillin G bzw. durch die neuen halbsynthetischen Penicilline zum Teil behoben werden (WALTER/HEILMEYER, 1969).

Die Weiterentwicklung der Penicilline wurde ermöglicht, als es BATCHELOR und seinen Mitarbeitern im Jahre 1959 gelang, die reine 6-Aminopenicillansäure (6-APS) aus Nährböden von Penicillium chrysogenum zu isolieren. Jetzt konnte man die 6-ständige NH_2-Gruppe durch die verschiedensten Carbonsäuren acylieren, womit die Gewinnung neuartiger halbsynthetischer Penicilline ermöglicht wurde (WALTER/HEILMEYER, 1969).

Auf der Suche nach Penicillinen mit breiterem antibakteriellem Wirkungsspektrum, besserer Resistenz gegenüber der Penicillinase, der Möglichkeit, höhere Blutspiegel zu erzielen mit geringerer Eliminationsrate, acylierten HARVEY und Mitarbeiter die biologisch gewonnene, bakteriostatisch nur schwach wirksame 6-APS mit 1-Amino-1-Carboxyalicyclichen Säuren (ALBURN et al., 1967).

Ein Grund, diese alicyclichen Säuren mit der 6-APS zu koppeln war, daß in hohen Dosen eine gewisse antitumoröse Wirkung dieser alicyclichen Säuren bekannt war (ALBURN et al., 1967). ABSHIRE führt diese Wirkung zurück auf einen Aminosäurenantagonismus, der vielleicht auch im Bakterium zur Wirkung kommt (ABSHIRE et al., 1967).

Es lag also nahe, die alicyclichen Säuren mit der 6-APS zu koppeln, um ein neues Penicillin mit der Kombination beider Aktivitäten zu erhalten, nämlich der "cytostatischen" Aktivität der alicyclichen Säuren und der antibakteriellen Aktivität der 6-APS (ALBURN et al., 1967).

Man erhielt die aminoalicyclichen Penicilline. Das nachfolgend beschriebene Präparat Ciclacillin ist ein alicycliches Penicillin und entspricht im Wirkungsspektrum etwa dem klinisch bewährten Ampicillin (DILLON, 1973, HERTZ, 1973, KUMATE et al., 1973), soll aber im Vergleich zu Ampicillin eine geringere Nebenwirkungsquote haben in Bezug auf dermale und gastrointestinale Reaktionen (HERTZ, 1973, LAUBINGER, 1973, SÖGTROP, 1973).

Es erschien uns daher sinnvoll, das Präparat auf seine klinische Anwendbarkeit zu prüfen, speziell auf die Möglichkeit der parenteralen Applikation, da in der Literatur bis jetzt nur die orale Applikation beschrieben wurde (FUZITA et al., 1970, ISHIYAMA et al., 1970, MASHIMO et al., 1970, MIKI et al., 1970, NISHIMURA

et al., 1970, OKUBO et al., 1970, ROSENMAN et al., 1967, SHIBATA et al., 1970, STILLERMAN et al., 1970, TSUCHIYA et al., 1970, UEDA et al., 1970).

Speziell Urologen und Nephrologen, aber auch Ärzte der anderen Fachdisziplinen stehen nicht selten vor der Aufgabe, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine antibakterielle Chemotherapie durchzuführen. Dabei kann es sich um eine bakterielle Infektion im Bereich der Harnwege als auch in sonstigen Organen handeln. Für den behandelnden Arzt ist es nun wichtig zu wissen, auf welchem der drei möglichen Wege das von ihm applizierte Antibiotikum aus dem Organismus eliminiert wird: Durch renale Ausscheidung, extrarenale Ausscheidung in Galle und Stuhl oder durch endogenen Abbau des Moleküls (REMMER, 1966).

Die Problematik liegt darin, daß die Antibiotika, die vorwiegend durch die Nieren ausgeschieden werden, bei Niereninsuffizienz kumulieren können und durch Überschreitung der tolerierbaren Maximalkonzentration zu erheblichen toxischen Nebenwirkungen führen, wenn die Dosierung nicht den veränderten Ausscheidungsverhältnissen angepaßt wird. Dagegen müssen Antibiotika, deren Elimination in erster Linie extrarenalen Mechanismen obliegt, in der üblichen Dosierung verabreicht werden, damit eine optimale antibakterielle Wirkung gewährleistet

ist. Dabei ist aber zu beachten, daß auch die Metaboliten der Antibiotika kumulieren können und damit für das Auftreten von toxischen Erscheinungen mitverantwortlich werden, wenn die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte der Antibiotika durch die Nieren erfolgt. Mit diesen Antibiotika wäre eine Therapie bei Niereninsuffizienz nur beschränkt möglich, da man zwar durch Reduzierung der Dosis die Kumulation von toxischen Metaboliten verhindern könnte, dies aber zugleich ein Absinken der Antibiotikakonzentration unter den therapeutisch wünschenswerten Bereich nach sich ziehen würde (RAHN, 1972). Nur unter Berücksichtigung des Schicksals der einzelnen Substanzen im Organismus wird es möglich sein, eine Therapie durchzuführen, die einerseits den Patienten nicht gefährdet, andererseits aber auch eine ausreichende Antibiotikawirkung garantiert. Das Verhalten der Antibiotika im Organismus hängt von folgenden, für jede Substanz spezifischen Faktoren ab: Initialdosis, Erhaltungsdosis, Dosierungsintervall, Verteilungsraum im menschlichen Organismus, Bindung an die Plasmaproteine und Elimination (HUBMANN, 1969).

Da die Plasmahalbwertszeit am objektivsten den Umfang der gesamten Elimination einer Substanz wiederspiegelt (HUBMANN, 1969), wollten wir die biologische Halbwertszeit von Ciclacillin bestimmen sowohl bei nierengesunden Patienten als auch bei Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung, um Richtlinien und Vorschläge für Dosishöhe und Dosierungsintervall geben zu können.

Bei Entzündungen der parenchymatösen Organe benötigen wir hohe Serum- und Gewebekonzentrationen, zur Sanierung einer Infektion im Bereich der ableitenden Harnwege werden außerdem hohe antibakteriell wirksame Harnkonzentrationen gefordert, möglichst mit bakterizidem Effekt (ALKEN, 1970).

Soweit uns bekannt liegen in der Literatur noch keine Angaben über Urinspiegel von Ciclacillin bei eingeschränkter Nierenfunktion vor. Deshalb wollten wir die Konzentration von antibiotisch aktivem Ciclacillin im Urin bestimmen, um festzustellen, ob noch ausreichend hohe therapeutische Urinspiegel bei den verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung zu erzielen sind. Ferner wollten wir der Frage nachgehen, wieviel der applizierten Menge und in welcher Zeit die aktive Form von Ciclacillin durch die in ihrer Funktion eingeschränkten Nieren ausgeschieden wird.

Für unsere zuvor aufgeführten Fragestellungen ist entscheidend, wie die Nierenfunktionseinschränkung definiert wird. Von geringerer Bedeutung ist die Niereninsuffizienz mit einer noch erhaltenen Restfunktion von mehr als 30 %, da in diesen Fällen eine Kumulation der renal eliminierten Substanzen nicht zu erwarten ist (HUBMANN, 1969).

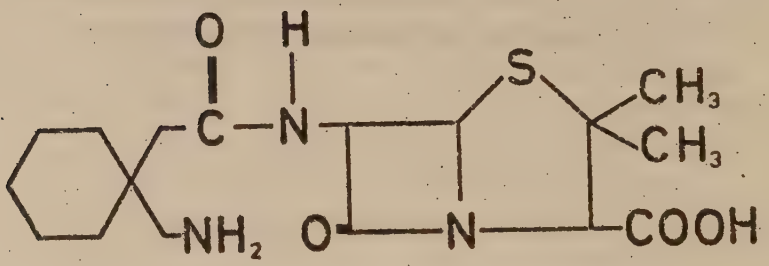
Da die Serumharnstoff- und Serumkreatininbestimmung nur einen groben Hinweis auf die Nierenfunktion gibt, und erhebliche Schwankungen der glomerulären Filtrations- bzw. der tubulären Sekretionsleistung bei gleichen Serumkreatinin- bzw. Serumharnstoffwerten vorliegen können, sollten möglichst quantitative Funktionsprüfungen angewandt werden, um das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung festzustellen. Aus diesem Grunde bestimmten wir bei fast allen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die ^{51}Cr-EDTA-Clearance sowie die ^{131}J-Hippuran-Clearance und hatten damit echte quantitative Vergleichsparameter für die glomeruläre Filtrations- und tubuläre Sekretionsleistung.

II. BESCHREIBUNG DES PRÄPARATES CICLACILLIN[x)]

Chemie

Zusammensetzung: 6-(1-Aminocyclohexancarboxamido)-penicillansäure (Ciclacillin).

Ciclacillin hat folgende Strukturformel:



Summenformel: $C_{15}H_{23}N_3O_4S$.

Molekulargewicht: 341.

x) Vorgeschlagene internationale Kurzbezeichnung. Lizenz der Wyeth-Laboratories.

Wie alle neueren halbsynthetischen Penicilline läßt sich auch Ciclacillin als Umsetzungsprodukt einer bestimmten Säure mit der 6-Aminopenicillansäure auffassen. Während jedoch andere bekannte semisynthetische Penicilline (z.B. Propicillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Ampicillin) in der Seitenkette einen Phenylrest haben, unterscheidet sich Ciclacillin dadurch, daß der in der Seitenkette vorhandene sechsgliedrige Ring mit Wasserstoff vollständig abgesättigt ist und an einem Kohlenstoffatom zwei Substituenten trägt.

Die kristalline Trockensubstanz liegt als leicht gelblich-weiß gefärbtes Pulver vor, das sich in Wasser nur wenig löst. Die Substanz ist säurestabil (ROSENMAN et al., 1967).

Ciclacillin ist ein neues semisynthetisches Breitspektrum-Penicillin mit bakterizider Wirkung gegen grampositive und gramnegative Erreger. In seinem Wirkungsspektrum ist es dem Ampicillin vergleichbar. Untersuchungen über minimale Hemmkonzentrationen in vivo und in vitro liegen von mehreren Autoren vor (FRIEDMAN/WARREN, 1971, HOPPER et al., 1968, MEYER-ROHN, 1971, ROSENMAN et al., 1968, YURCHENCO et al., 1970). YURCHENCO faßt seine Untersuchungen über die antibakterielle Wirksamkeit von Ciclacillin in vivo und in vitro, verglichen mit Ampicillin und Cephalexin wie folgt zusammen:

	antibakterielle Wirksamkeit gegen		
	grampositive Organismen		gramnegative Organismen
	penicillin-empfindliche	penicillin-resistente	
in vitro	AM > CY > CE	CE > CY > AM	AM > CE > CY
in vivo	CY ≥ AM > CE	CY > CE > AM	AM > CE > CY

AM: Ampicillin
CE: Cephalexin
CY: Ciclacillin

Die Untersuchungen von UEDA et al. zeigen, daß Ciclacillin wie alle Penicilline, toxikologisch sehr günstige Eigenschaften aufweist (UEDA et al., 1970).

Bei oraler Verabreichung wird Ciclacillin sehr schnell und nahezu vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Daraus resultieren hohe Serumspiegel, deren Spitzenwerte schon nach einer halben Stunde erreicht werden (OKUBO et al., 1970, FUZITA et al., 1970, MIKI et al., 1970).

Ciclacillin wird nach Untersuchungen von ROSENMAN zu 18,2 % an Serumeiweißkörper gebunden (ROSENMAN, et al., 1968).

Das Präparat wird vorwiegend in biologisch aktiver Form über die Nieren ausgeschieden. Es wird sowohl durch die Glomeruli filtriert als auch durch die proximalen und distalen Tubuli sezerniert (UEDA et al., 1970).

Publizierte klinische Erfahrungen bei oraler Anwendung liegen aus Deutschland, den USA und Japan vor. Bei den behandelten Patienten wurden bis zu 83,2 % zufriedenstellende Therapieerfolge erzielt (FUJITA et al., 1970, ISHIYAMA et al., 1970, MASUMO et al., 1970, MEYER-ROHN, 1971, OKUBO et al., 1970, STILLERMAN et al., 1970, UEDA et al., 1970).

III. KRANKENGUT UND METHODIK

Unser Krankengut bestand aus 41 Patienten, die wir in zwei Gruppen einteilten:

1. Untersuchungsreihe: 21 Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung.
(Siehe Tabelle 1 und 2)

2. Untersuchungsreihe: 20 Patienten mit normaler Nierenfunktion.
(Siehe Tabelle 3)

Eine antibiotische Therapie war bei allen Patienten entweder noch gar nicht, oder seit mindestens 10 Tagen nicht mehr durchgeführt worden.

Zunächst untersuchten wir die in Tabelle 1 aufgeführten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Wie aus Tabelle 2 zu ersehen, wurden bei diesen Patienten unmittelbar vor unseren Untersuchungen die ^{51}Cr-EDTA-Clearance und ^{131}J-Hippuran-Clearance bestimmt.

Die Clearance-Untersuchungen erfolgten in der Nuclearmedizinischen Abteilung des Biophysikalischen Instituts (Abteilungsvorsteher: Professor Dr. E. OBERHAUSEN) der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar.

Nach OBERHAUSEN ergeben Vergleiche der ^{51}Cr-EDTA-Clearance mit der klassischen Inulin-Clearance, bzw. der ^{131}J-Hippuran-Clearance mit der klassischen PAH-Clearance, sowohl absolut als auch seitengetrennt, eine gute Übereinstimmung (OBERHAUSEN et al., 1972).

Hinsichtlich ihrer Stoffwechseleigenschaften entsprechen sie den konventionellen Testsubstanzen, aber im Gegensatz zu den klassischen Clearanceuntersuchungen, die äußerst aufwendig und störanfällig waren, bringen die radioaktiven Indikatoren zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates und des effektiven renalen Plasmaflusses einen großen praktischen Vorteil durch einfache und exakte physikalische Meßmethodik (FELLINGER, 1968).

Patient	Geschlecht	Alter	Gewicht	klinische Diagnose
I/ 1 S.E.	weibl.	72 J.	71,5 kg	Niereninsuffizienz bei Uro.-Tbc.
I/ 2 B.K.	männl.	32 J.	73,0 kg	Uro.-Tbc.
I/ 3 K.H.	männl.	36 J.	92,5 kg	Chronische Pyelonephritis.
I/ 4 F.F.	männl.	36 J.	77,5 kg	Niereninsuffizienz bei Uro.-Tbc.
I/ 5 S.A.	männl.	46 J.	81,0 kg	Chronische Pyelonephritis.
I/ 6 B.H.	männl.	59 J.	74,0 kg	Chronische Pyelonephritis.
I/ 7 S.G.	männl.	28 J.	76,0 kg	Niereninsuffizienz bei Megaureteren bds.
I/ 8 G.B.	weibl.	25 J.	63,0 kg	Kelchsteine li. bei Einzelniere.
I/ 9 S.K.	männl.	62 J.	55,5 kg	Chron. Pyelonephritis mit Durchzugsfistel li.
I/ 10 M.E.	weibl.	71 J.	52,0 kg	Niereninsuffizienz bei Uro.-Tbc.
I/ 11 K.H.	männl.	38 J.	78,0 kg	Chronische Pyelonephritis.
I/ 12 W.W.	männl.	43 J.	60,5 kg	Glomerulonephritis.
I/ 13 K.O.	männl.	46 J.	80,0 kg	Niereninsuffizienz bei Uro.-Tbc.
I/ 14 H.G.	männl.	48 J.	82,0 kg	Nierenfistelkatheter bei Einzelniere li.
I/ 15 S.K.	weibl.	18 J.	47,5 kg	Chronische Pyelonephritis.
I/ 16 H.J.	männl.	78 J.	46,5 kg	Nierenbeckensteine li. Harnleiterstriktur re.
I/ 17 E.R.	männl.	53 J.	79,0 kg	Präurämie bei Harnabflußstörung.
I/ 18 M.H.	weibl.	34 J.	63,5 kg	Urämie bei chron. Pyelonephritis.
I/ 19 B.W.	männl.	50 J.	77,0 kg	Hydronephrose bds. vesicorenaler Reflux bds.
I/ 20 M.E.	männl.	59 J.	46,0 kg	Stumme Niere li. Harnstauungsniere re.
I/ 21 K.K.	weibl.	64 J.	79,5 kg	Glomerulonephritis.

Tabelle 1:
Erste Untersuchungsreihe: Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, denen 2 g Ciclacillin intravenös verabreicht wurden (Siehe auch Tabelle 2).

Patient	Serumkreatinin	^{51}Cr-EDTA-Clearance in ml/min/1,73m^2	^{131}J-Hippuran-Clearance in ml/min/1,73 m^2
I/ 1 S.E.	1,2 mg%	81	332
I/ 2 B.K.	1,6 mg%	65	334
I/ 3 K.H.	2,0 mg%	42	344
I/ 4 F.F.	1,5 mg%	39	377
I/ 5 S.A.	2,4 mg%	32	154
I/ 6 B.H.	5,2 mg%	29	41
I/ 7 S.G.	3,1 mg%	25	125
I/ 8 G.D.	2,1 mg%	25	140
I/ 9 S.K.	4,1 mg%	22	139
I/10 M.E.	3,6 mg%	21	118
I/11 K.H.	4,2 mg%	21	113
I/12 W.W.	2,9 mg%	21	141
I/13 K.O.	2,8 mg%	20	109
I/14 H.G.	3,6 mg%	18	128
I/15 K.S.	3,2 mg%	17	102
I/16 H.J.	2,0 mg%	12	98
I/17 E.R.	7,2 mg%	10	110
I/18 M.H.	14,0 mg%	10	-
I/19 B.W.	9,2 mg%	10	-
I/20 M.E.	10,7 mg%	10	-

Tabelle 2:

Serumkreatininwerte (Bestimmung nach der Farbreaktion von J a f f e' im Auto-Analyzer: Methodenblatt N-11b), EDTA- und Hippuran-Clearance der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Siehe Tabelle 1).

Patient	Geschlecht	Alter	Gewicht	klinische Diagnose
II/ 1 K.B.	weibl.	56 J.	75,0 kg	Nierencyste links.
II/ 2 I.M.	weibl.	45 J.	67,0 kg	Kelchsteine links.
II/ 3 Z.C.	weibl.	49 J.	62,5 kg	Chronische Cystitis.
II/ 4 H.D.	weibl.	31 J.	64,0 kg	Nierenbeckensteine li.
II/ 5 B.H.	weibl.	33 J.	46,0 kg	Harnwegsinfekt.
II/ 6 H.A.	weibl.	55 J.	39,5 kg	Schrumpfblase.
II/ 7 J.D.	männl.	20 J.	75,0 kg	Spermatozele.
II/ 8 E.A.	männl.	69 J.	65,5 kg	Prostata-Adenom.
II/ 9 S.W.	männl.	54 J.	87,0 kg	Harnsäurediathese.
II/10 G.R.	männl.	67 J.	75,0 kg	Nieren-Carcinom.
II/11 S.A.	männl.	44 J.	99,5 kg	Harnleitersteine.
II/12 R.J.	männl.	14 J.	43,0 kg	Spermatozele links.
II/13 K.F.	männl.	62 J.	66,5 kg	Prostata-Adenom.
II/14 B.P.	männl.	53 J.	70,0 kg	Penissarkom.
II/15 D.J.	männl.	56 J.	84,0 kg	Prostata-Carcinom.
II/16 H.B.	männl.	33 J.	80,0 kg	Varikozele.
II/17 K.E.	weibl.	62 J.	83,5 kg	Nierencyste rechts.
II/18 O.M.	weibl.	71 J.	56,0 kg	Nierenbeckensteine li.
II/19 S.C.	weibl.	50 J.	83,0 kg	Nierenbeckensteine re.
II/20 M.O.	weibl.	67 J.	64,0 kg	Harnblasencarcinom, Herzinsuffizienz, Dysproteinämie.

Tabelle 3:

Zweite Untersuchungsreihe: Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin unter 1,2 mg%), denen 5 g Ciclacillin als Kurzinfusion verabreicht wurden.

Vor der Verabreichung von Ciclacillin[x)] und 24 Stunden danach wurden folgende Laboruntersuchungen durchgeführt: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Serumtransaminasen (SGPT, SGOT), Serumkreatinin, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Prothrombinzeit, Differentialblutbild mit Thrombozyten und Urinstatus.

Vor und nach der Applikation von Ciclacillin wurden Puls und Blutdruck registriert, außerdem alle auftretenden Nebenerscheinungen.

Bei den 21 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden 2 g Ciclacillin, aufgelöst in 20 ml Aqua bidest, über 2 Minuten intravenös injiziert. Vor der Injektion wurden unter sterilen Kautelen 10 ml Blut und Katheterurin abgenommen zur Leerwertbestimmung.

15 und 30 Minuten, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der Applikation von Ciclacillin erfolgte die Entnahme von 10 ml Blut, welches sogleich zentrifugiert wurde. Das so gewonnene Serum wurde in sterilen Plastikflaschen bei - 25 ^{o} C bis zur mikrobiologischen Untersuchung tiefgefroren.

x) Zur Durchführung unserer Untersuchungen stellte uns freundlicherweise die Fa. Chemie Grünenthal das Präparat Ciclacillin zur Verfügung.

Der Katheterurin wurde direkt in sterile Urinbeutel geleitet und in Perioden von 0-2, 3-4, 5-6, 7-12, 13-24 und 25-36 Stunden gesammelt, die Urinmenge registriert und 30 ml davon in Plastikflaschen tiefgefroren zur späteren mikrobiologischen Urinspiegelbestimmung.

Bei Patient I/11 K. H. wurde 8 Tage nach der einmaligen Gabe von 2 g Ciclacillin eine Dauertherapie mit dem neuen Antibiotikum durchgeführt. Über einen Zeitraum von 7 Tagen wurden Einzeldosen von 1 g Ciclacillin alle 8 Stunden intravenös gegeben. Blutentnahmen zur mikrobiologischen Serumspiegelbestimmung von Ciclacillin erfolgten am ersten Tag unmittelbar vor der Applikation sowie 15 und 60 Minuten post injectionem. Am 2. bis 7. Tag wurden Blutentnahmen nur unmittelbar vor den Injektionen entnommen (Siehe Tabelle 16). Bei diesem Patienten wurde aus therapeutischen Gründen eine Dauerkatheterbehandlung vorgenommen. Der Urin konnte also in sterile Beutel geleitet, für jeweils 8 Stunden gesammelt, die Menge registriert und 30 ml davon in Plastikflaschen zur späteren Urinspiegelbestimmung tiefgefroren werden.

Das Krankengut der zweiten Untersuchungsreihe bestand aus jeweils 10 Frauen und Männern im Alter zwischen 13 und 71 Jahren. Diese Patienten befanden sich in stationärer urologischer Behandlung, hatten jedoch keine manifeste Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin

unter 1,0 mg%). Bei diesen 20 Patienten wurden 5 g Ciclacillin, aufgelöst in 100 ml Aqua pro Infusion, als intravenöse Kurzinfussion innerhalb von 20 Minuten verabreicht.

Auch bei diesem Patientenkollektiv wurden dieselben Laboruntersuchungen durchgeführt wie bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ferner auch Blutdruck und Pulskontrolle vor und nach der Infusion.

Auch hier wurde eine Blutprobe als Leerwert für die Blutspiegelbestimmung entnommen.

Unmittelbar nach Beendigung der Infusion, sowie 15, 30, 60, 120, 240 und 360 Minuten nach Ende der Infusionszeit erfolgte unter sterilen Bedingungen die Entnahme von 10 ml Blut, welches sogleich zentrifugiert und das Serum bei - 25°C eingefroren wurde.

Die anschließende Serumspiegelbestimmung von Ciclacillin erfolgte in einem mikrobiologischen Labor. Der Untersucher erhielt die Serum- und Urinproben lediglich numeriert. Klinische Daten, Voruntersuchungen und Laborwerte waren ihm nicht bekannt. Die mikrobiologische Konzentrationsbestimmung im Serum und Urin erfolgte nach dem Agar-Diffusionsverfahren in mehreren Ansätzen wie nachfolgend noch beschrieben wird [x)].

x) An dieser Stelle sei Herrn Dr. H. Sous herzlich gedankt für die freundliche Überlassung der Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen von Ciclacillin, die in der mikrobiologischen Abteilung der Chemie Grünenthal durchgeführt wurden.

Graphische Ermittlung der biologischen Halbwertszeit ($t_{\frac{1}{2}}$)

In einem Koordinatensystem wird auf der Abszissenachse die Zeit aufgetragen. Auf der Ordinate werden die Plasmakonzentrationen im logarithmischen Maßstab als Funktion der Zeit aufgetragen. Die Linie, die die einzelnen Meßpunkte verbindet, ergibt im Idealfall eine Gerade, lediglich in der ersten Stunde erwartet man eine Konvexität zum Nullpunkt hin als Ausdruck der noch nicht vollständigen Verteilung von Ciclacillin in den einzelnen Körperkompartimenten.

Man wählt innerhalb des geradlinig verlaufenden Konzentrationsabfalls 2 : 1 Intervalle auf der Ordinatenachse mit $Y_1 = 2Y_2$, verfolgt dann die beiden Parallelen zur Abszissenachse durch die Ordinatenpunkte Y_1 und Y_2 bis zu ihrem Schnittpunkt mit der eingezeichneten Eliminationsgeraden und liest die zugehörigen Abszissenwerte t_1 und t_2 ab. Dann ergibt sich für die Halbwertszeit $t_{\frac{1}{2}} = t_2 - t_1$ (DOST, 1968) (Siehe dazu Abb. 1).

Ciclacillin-Bestimmung im Serum - Agar-Diffusionstest

Für die Ciclacillin-Bestimmung werden etwa 0,5 ml Serum benötigt.

1) Testorganismus: B. subtilis. ATCC 6633

Herstellung der Sporensuspension.

Die Bazillen werden 8 Tage lang bei 37°C auf normalem Nähragar (Roux-Kolben, 300 ml) gezüchtet. Mit sterilem Aqua dest. können die Sporen abgeschwemmt und im Wasserbad 30 Minuten auf 65°C erhitzt werden. Anschließend wird die Sporensuspension 3 mal mit sterilem Aqua dest. auf der Zentrifuge gewaschen und wiederum 30 Minuten auf 65°C gehalten. Die Sporen werden in sterilem Aqua dest. resuspendiert und können bei 15°C längere Zeit aufbewahrt werden.

2) Zusammensetzung des Nährbodens für den Diffusionstest (Antibiotic. Medium 1, Difco):

Pepton	6,0 g
Hefeextrakt	3,0 g
Fleischextrakt	1,5 g
Dextrose	1,0 g
Agar	15,0 - 20,0 g
Aqua dest.	1.000,0 ml

pH: 6,5 - 6,6 nach der Sterilisation.

3) Herstellung der Standard-Ciclacillin-Verdünnung:

Für den Test werden folgende Standardkonzentrationen benötigt:

16 8 4 2 1 mcg/ml

Beispiel: Einwaage 20 mg Ciclacillin
20 mg werden in 20 ml Phosphatpuffer pH 6 gelöst. 1 ml dieser Lösung enthält dann genau 1000 Gamma. Durch entsprechende Verdünnung mit sterilem Serum (Rinderserum) erhält man o.a. Standardkonzentrationen.

4) 100 ml Nähragar (Zusammensetzung siehe 2) werden im Wasserbad verflüssigt und bei einer Temperatur von etwa 45°C mit 0,2 - 0,4 ml der unter 1) beschriebenen Sporensuspension beimpft, gut gemischt und sofort in eine Testschale, bestehend aus einer Kristallglasplatte, der ein Aluminiumrahmen (18 x 27cm) lose aufliegt, ausgegossen. Um eine gleichmäßige Schichtdicke zu erreichen, muß die Platte auf einem mit einer Wasserwaage exakt ausgerichteten Tisch angesetzt werden. Durch Schwenken der Testplatte wird der noch flüssige Agar auf der Oberfläche der Glasplatte schnell verteilt. Eventuell auftretende Luftblasen werden mit der Bunsenflamme entfernt. Nach dem Erstarren läßt man den Agar bei geöffnetem Deckel etwa 30 Minuten bei Zimmertemperatur trocknen. Anschließend werden mit Hilfe eines Stanzers mehrere Löcher (12 mm Durchmesser) in die Agarschicht gebohrt und die Agarstückchen mit einer Feder ausgehoben.

In je 5 Löcher werden 0,2 ml der unter 3) angegebenen Standardverdünnungen einpipettiert. Die übrigen Löcher dienen zur Aufnahme von je 0,2 ml Serum. Die Platten werden für 18 - 22 Stunden bei 37°C bebrütet. Die um die Standardverdünnung gebildeten bakterienfreien Zonen lassen sich mit Hilfe eines Stechzirkels oder mit dem Meßmikroskop exakt ausmessen, und in mm auf der Ordinate eines halblogarithmischen Papieres auftragen. Auf der Abszisse können die dazugehörigen Konzentrationen eingetragen werden.

Bezeichnet man die gemessenen Hemmhöfe bei den einzelnen Konzentrationen mit a, b, c, d, und e, so wird die Berechnung des unteren Punktes der Kurve nach der Formel

$$Y_u = \frac{3a + 2b + c - e}{5}$$

und des oberen Punktes nach der Formel

$$Y_h = \frac{3e + 2d + c - a}{5}$$

durchgeführt.

Beispiel (Zahlen willkürlich gewählt):

Konzentrationen in mcg/ml	gemessene Hemmhofgröße (Entfernung Lochrand - Hemmrand) in mm
16	9,6 (e)
8	8,1 (d)
4	6,9 (c)
2	6,0 (b)
1	4,5 (a)

Der untere Punkt (Konzentration 1 mcg/ml), durch den die Kurve verlaufen muß, errechnet sich:

$$Y_u = \frac{3 \times 4,5 + 2 \times 6 + 6,9 - 9,6}{5} = 4,56$$

Der obere Punkt (Konzentration 16 mcg/ml), durch den die Kurve verlaufen muß, errechnet sich:

$$Y_h = \frac{3 \times 9,6 + 2 \times 8,1 + 6,9 - 4,5}{5} = 9,48 \text{ mm}$$

Durch Einzeichnen der beiden berechneten Punkte im halblogarithmischen System erhält man eine nach den gemessenen Werten exakt verlaufende Standardkurve.

Anhand dieser so entstandenen Standardkurve lassen sich die Serumwerte genau ermitteln (Persönliche Mitteilung von Dr. H. Sous, Chemie Grünenthal).

IV. ERGEBNISSE

A. Nebenwirkungen, die bei der intravenösen Applikation von 2 g Ciclacillin beobachtet wurden

2 g Ciclacillin wurden bei insgesamt 21 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht (Siehe Tabelle 1).

Pat. I/ 1 S.E.: Hitzewallungen, Übelkeit, Brechreiz.

Pat. I/ 8 G.B.: Hitzewallungen.

Pat. I/21 K.K.: Nachdem 1 g Ciclacillin (langsam über 2 Minuten) injiziert war, traten Hitzewallungen und Übelkeit auf, die zu starkem Erbrechen führten. Auf Wunsch der Patientin wurde die Injektion abgesetzt und auf die weiteren Untersuchungen verzichtet.
Übelkeit und Erbrechen waren nach 15 Minuten vorüber.

Auswirkungen der Injektion von 2 g Ciclacillin auf Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Serumtransaminasen (SGPT, SGOT), Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Prothrombinzeit, Differentialblutbild mit Thrombozyten und Urinstatus konnten nicht festgestellt werden.

B. Nebenwirkungen, die bei der Kurzinfusion von 5 g Ciclacillin beobachtet wurden

Insgesamt wurden bei 20 Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung (Siehe Tabelle 3) 5 g Ciclacillin als Kurzinfusion verabreicht.

Klinisch objektivierbare Nebenerscheinungen

Die Auswirkungen einer einmaligen Infusion von 5 g Ciclacillin während 20 Minuten sind aus Tabelle 4 zu ersehen.
Auch bei der Applikation von 5 g Ciclacillin konnten keinerlei Auswirkungen auf die oben aufgeführten Laborbefunde festgestellt werden.

Patient	Blutdruck (RR)		Pulsfrequenz	
	vor der Applikation	nach der Applikation	vor der Applikation	nach der Applikation
II/ 1 K.B.	130/ 90	130/ 75	80	112
II/ 2 I.M.	150/ 90	170/ 90	72	140
II/ 3 Z.C.	130/ 80	105/ 65	80	100
II/ 4 H.D.	130/ 70	140/ 70	64	100
II/ 5 B.H.	120/ 90	105/ 70	88	120
II/ 6 H.A.	100/ 80	110/ 70	68	108
II/ 7 J.D.	130/ 80	120/ 80	56	88
II/ 8 E.A.	140/ 90	125/ 80	80	128
II/ 9 S.W.	170/120	140/ 80	100	112
II/10 G.R.	115/ 80	125/ 70	68	96
II/11 S.A.	160/ 90	155/ 70	80	100
II/12 R.J.	110/ 70	120/ 60	80	128
II/13 K.F.	160/ 80	155/ 70	76	100
II/14 B.P.	120/ 80	120/ 70	68	104
II/15 D.J.	140/ 80	170/ 65	76	100
II/16 H.B.	125/ 80	120/ 65	68	80
II/17 K.E.	160/100	170/ 90	92	120
II/18 O.M.	180/ 80	150/ 60	76	108
II/19 S.C.	125/ 90	140/ 80	96	120
II/20 M.O.	150/ 90	160/ 70	100	104

Tabelle 4:

Auswirkungen einer einmaligen Verabreichung von 5 g Ciclacillin als Kurzinfusion innerhalb 20 Minuten auf Blutdruck und Pulsfrequenz von 20 Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung (Siehe Tabelle 3).

Subjektive Beschwerden, die von den Patienten während oder nach der Kurzinfusion angegeben wurden

Folgende 14 Patienten empfanden Hitzewallungen:

II/ 2 I.M.	II/ 6 H.A.
II/ 3 Z.C.	II/13 K.F.
II/ 4 H.D.	II/14 B.P.
II/ 7 J.D.	II/15 D.J.
II/ 8 E.A.	II/17 K.E.
II/11 S.A.	II/18 O.M.
II/12 R.J.	II/20 M.O.

Die Hitzewallungen traten meist auf, nachdem ungefähr 2 - 3 g Ciclacillin (40 - 60 ml der Infusionslösung) verabreicht waren. 7 der 14 Patienten empfanden die Hitzewallungen als sehr unangenehm. Nach Beendigung der Infusion waren die Beschwerden sehr schnell vorüber.

Weitere subjektive Beschwerden:

II/ 9 S.W.:	Leichte Übelkeit.
II/13 K.F.:	Patient sieht "Sterne" vor den Augen.
II/14 B.P.:	Kopfschmerzen.
II/15 D.J.:	Juckreiz an Händen und Füßen, Gelenkschmerzen, Augenlidödeme (die Augenlidödeme verschwanden nach 4 Stunden).
II/17 K.E.:	Kopfschmerzen.
II/18 O.M.:	Kopfschmerzen, Übelkeit, Enge und Druck hinter dem Sternum.

C. Ergebnisse der mikrobiologischen Plasmaspiegelbestimmung und Ermittlung der biologischen Halbwertszeit für 20 Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung nach Verabreichung von 5 g Ciclacillin in einer Kurzinfusion

In Tabelle 5 sind die Plasmakonzentrationen in mcg/ml eingetragen nach Verabreichung von 5 g Ciclacillin bei 20 Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung. Ferner sind zwei Mittelwerte mit der jeweiligen mittleren Abweichung des Mittelwertes angegeben. Der erste Mittelwert beinhaltet alle 20 Patienten, die in Tabelle 5 aufgeführt sind. Der zweite Mittelwert bezieht sich nur auf 19 Patienten. Die Pat. II/20 M.O. ist ausgenommen, da bei dieser Patientin infolge von Herzinsuffizienz und Dysproteinämie veränderte Ausscheidungsverhältnisse zu erwarten sind, was sich auch in einer erheblich verlängerten biologischen Halbwertszeit zeigt. Bei unserer Halbwertszeitbestimmung gingen wir also von dem zweiten Mittelwert aus.

In Abbildung 2 sind die zweiten Mittelwerte in einem Koordinatensystem als Funktion der Zeit logarithmisch aufgetragen. Aus diesen Mittelwerten ließ sich eine biologische Halbwertszeit von 45 Minuten ermitteln. In gleicher Weise wie wir die biologische Halbwertszeit der Mittelwerte graphisch dargestellt haben, haben wir auch für jeden Patienten einzeln seine biologische Halbwerts-

zeit graphisch ermittelt und in Tabelle 6 aufgezeichnet. Wegen Dysproteinämie und Herzinsuffizienz wurde Pat. II/20 M.O. mit ihrer stark verlängerten Halbwertszeit von 93 Minuten nicht in unsere Berechnungen miteinbezogen.

Als kürzeste Halbwertszeit ermittelten wir 21 Minuten, als längste 57 Minuten.

Aus den 19 graphisch ermittelten Halbwertszeiten errechneten wir einen Mittelwert von 44,84 $\pm$ 2,0 Minuten. Dieser Wert entspricht fast genau der graphisch ermittelten Halbwertszeit der Mittelwerte und kann als mittlere biologische Halbwertszeit von Ciclacillin angesehen werden bei Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung.

Patient	2 Min.	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std.
II/ 1 K.B.	188,0	111,0	72,7	47,05	16,25	3,153	0,551
II/ 2 I.M.	289,0	193,0	123,0	69,80	17,50	2,773	0,550
II/ 3 Z.C.	243,0	175,0	128,0	68,40	14,76	2,292	0,671
II/ 4 H.D.	272,0	217,0	142,0	84,40	24,30	3,930	1,026
II/ 5 B.H.	280,0	168,0	111,0	61,95	11,59	1,259	0,367
II/ 6 H.A.	221,0	218,0	188,0	108,76	40,83	11,070	2,262
II/ 7 J.D.	197,0	124,0	65,4	36,20	5,25	0,788	0,370
II/ 8 E.A.	288,0	192,0	135,0	90,10	31,36	7,754	1,249
II/ 9 S.W.	166,0	107,0	82,5	45,30	13,50	1,734	0,190
II/10 G.R.	184,0	141,0	97,0	49,68	9,56	1,403	0,472
II/11 S.A.	204,0	121,0	91,0	34,80	5,10	0,764	0,180
II/12 R.J.	428,0	253,0	210,0	118,50	54,00	7,120	1,760
II/13 K.F.	258,0	157,0	133,0	81,35	30,99	5,085	1,289
II/14 B.P.	366,0	152,0	118,0	84,20	21,10	3,003	0,764
II/15 D.J.	280,0	138,0	91,0	56,80	12,60	2,140	0,353
II/16 H.B.	200,0	87,9	68,2	37,25	6,56	1,220	0,405
II/17 K.E.	-	-	-	72,00	22,30	4,648	1,031
II/18 O.M.	318,0	259,0	200,0	114,00	45,20	7,265	1,702
II/19 S.C.	245,0	198,0	118,0	72,20	(4,1)	1,899	(0,75)
II/20 M.O.	309,0	186,0	-	109,00	79,40	25,770	12,105
1. Mittelwert:	260,0 ±15,3	168,0 ±11,1	120,77 ±10,2	72,13 ±5,9	23,31 ±4,3	4,750 ±1,3	1,405 ±0,6
2. Mittelwert:	257,05 ±15,9	167,32 ±11,72	115,84 ±11,07	70,19 ±5,91	21,26 ±3,34	3,64 ±0,65	0,84 ±0,14

Tabelle 5:

Plasmakonzentrationen in mcg/ml nach Verabreichung von 5 g Ciclacillin in einer Kurzinfusion. Die Zeitangaben beziehen sich jeweils auf das Ende der Infusionszeit. Die in Klammern gesetzten Konzentrationsangaben der Patientin II/19 S.C. beziehen sich nicht auf 2 Stunden, sondern auf 2,5 Stunden bzw. nicht auf 6 Stunden, sondern auf 5 Stunden (Siehe Abb. 2).

Patient	$t_{\frac{1}{2}}$ in Minuten	Patient	$t_{\frac{1}{2}}$ in Minuten
II/ 1 K.B.	51	II/11 S.A.	21
II/ 2 I.M.	45	II/12 R.J.	48
II/ 3 Z.C.	45	II/13 K.F.	51
II/ 4 H.D.	51	II/14 B.P.	42
II/ 5 B.H.	45	II/15 D.J.	48
II/ 6 H.A.	57	II/16 H.B.	51
II/ 7 J.D.	27	II/17 K.E.	54
II/ 8 E.A.	51	II/18 O.M.	45
II/ 9 S.W.	42	II/19 S.C.	36
II/10 G.R.	42	II/20 M.O.	(93)

Tabelle 6:

Graphisch ermittelte biologische Halbwertszeiten (Siehe Abb. 1 und 2) für 20 Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung.

D. Ergebnisse der mikrobiologischen Plasmaspiegelbestimmung und Bestimmung der biologischen Halbwertszeit bei 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach intravenöser Verabreichung von 2 g Ciclacillin

In Tabelle 7 und Tabelle 8 sind die mikrobiologisch ermittelten Plasmaspiegel von 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgezeichnet. Den Patienten wurden 2 g Ciclacillin intravenös appliziert. Für jeden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden die Plasmakonzentrationen logarithmisch als Funktion der Zeit in ein Koordinatensystem eingetragen (Siehe Abb. 3 bis Abb. 6).

Lediglich für die Patienten I/7 S.G., I/8 G.B., I/10 M.E., I/11 K.H., I/12 W.W., I/13 K.O. wurden die Mittelwerte und die Streubreite der einzelnen Konzentrationen aufgezeichnet, da die Stundenwerte dieser Patienten fast identisch waren. In Tabelle 9 sind die graphisch ermittelten biologischen Halbwertszeiten der 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgezeichnet (Graphische Ermittlung der Halbwertszeit wie für Abb. 1 beschrieben).

Patient	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	4 Std.
I/ 1 S.E.	110,0	64,0	31,0	11,0	2,10
I/ 2 B.K.	125,0	71,0	39,0	11,5	2,20
I/ 3 K.H.	57,0	43,0	21,4	8,3	2,50
I/ 4 F.F.	110,0	68,0	37,0	11,5	2,05
I/ 5 S.A.	340,0	92,0	70,0	39,0	11,50
I/ 6 B.H.	100,0	80,0	77,5	74,0	28,00
I/ 7 S.G.	150,0	95,0	68,0	35,0	12,50
I/ 8 G.B.	130,0	86,0	69,0	44,0	12,70
I/ 9 S.K.	150,0	120,0	96,0	57,5	30,00
I/ 10 M.E.	94,0	78,0	62,0	34,0	13,00
I/ 11 K.H.	100,0	82,0	58,0	31,5	13,50
I/ 12 W.W.	143,0	96,0	69,0	36,0	12,80
I/ 13 K.O.	127,0	-	65,0	34,0	11,60
I/ 14 H.G.	130,0	125,0	60,0	35,0	20,00
I/ 15 S.K.	132,0	97,0	74,0	46,0	15,00
I/ 16 H.J.	180,0	120,0	100,0	62,5	25,00
I/ 17 E.R.	100,0	75,0	50,0	35,0	18,00
I/ 18 M.H.	115,0	100,0	87,0	60,0	43,00
I/ 19 B.W.	-	100,0	82,0	69,0	48,00
I/ 20 M.E.	518,0	-	452,0	448,0	430,00

Tabelle 7:

Plasmakonzentrationen in mcg/ml von 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Siehe Tabelle 1 und 2) nach Verabreichung von 2 g Ciclacillin intravenös. Die Zeitangaben beziehen sich jeweils auf das Ende der Injektionszeit.

Patient	6 Std.	8 Std.	12 Std.	24 Std.	36 Std.	48 Std.
I/ 1 S.E.	0,47	0,0	-	-	-	-
I/ 2 B.K.	0,70	0,0	-	-	-	-
I/ 3 K.H.	-	0,22	0,0	-	-	-
I/ 4 F.F.	0,40	0,0	-	-	-	-
I/ 5 S.A.	4,10	1,70	0,58	0,0	-	-
I/ 6 B.H.	12,00	10,50	4,60	0,50	0,0	-
I/ 7 S.G.	5,50	2,40	0,45	0,0	-	-
I/ 8 G.B.	4,33	1,90	0,44	0,0	-	-
I/ 9 S.K.	22,50	16,00	6,60	0,64	0,0	-
I/10 M.E.	5,50	2,25	0,38	0,0	-	-
I/11 K.H.	5,20	2,40	0,46	0,0	-	-
I/12 W.W.	4,80	2,50	0,50	0,0	-	-
I/13 K.O.	5,25	2,40	0,48	0,0	-	-
I/14 H.G.	10,00	5,20	1,70	Spur	0,0	-
I/15 S.K.	6,70	2,58	0,45	0,0	-	-
I/16 H.J.	13,50	7,40	2,90	0,0	-	-
I/17 E.R.	10,00	6,30	1,90	0,50	0,0	-
I/18 M.H.	35,00	32,00	21,00	7,00	2,35	0,70
I/19 B.W.	34,50	32,00	26,00	11,70	5,45	2,59
I/20 M.E.	413,00	388,00	308,00	254,00	246,00	164,00

Tabelle 8:

Plasmakonzentrationen in mcg/ml von 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Siehe Tabelle 1 und 2) nach Verabreichung von 2 g Ciclacillin intravenös. Die Zeitangaben beziehen sich jeweils auf das Ende der Injektionszeit (Siehe auch Tabelle 7).

Patient	Serumkreatinin	^{51}Cr-EDTA-Clearance in ml/min/1,73 m^2	Biologische Halbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}$
I/ 1 S.E.	1,2 mg%	81 ml	0,8 Std.
I/ 2 B.K.	1,6 mg%	65 ml	0,8 Std.
I/ 3 K.H.	2,0 mg%	42 ml	1,2 Std.
I/ 4 F.F.	1,5 mg%	39 ml	0,3 Std.
I/ 5 S.A.	2,4 mg%	32 ml	1,6 Std.
I/ 6 B.H.	5,2 mg%	29 ml	1,5(3,6) Std.
I/ 7 S.G.	3,1 mg%	25 ml	1,6 Std.
I/ 8 G.B.	2,1 mg%	25 ml	1,6 Std.
I/ 9 S.K.	4,1 mg%	22 ml	3,4 Std.
I/10 M.E.	2,6 mg%	21 ml	1,6 Std.
I/11 K.H.	4,2 mg%	21 ml	1,6 Std.
I/12 W.W.	2,9 mg%	21 ml	1,6 Std.
I/13 K.O.	2,8 mg%	20 ml	1,6 Std.
I/14 H.G.	3,6 mg%	18 ml	2,4 Std.
I/15 S.K.	3,2 mg%	17 ml	1,6 Std.
I/16 H.J.	2,0 mg%	12 ml	2,3 Std.
I/17 E.R.	7,2 mg%	10 ml	2,4(5,5) Std.
I/18 M.H.	14,0 mg%	10 ml	7,6 Std.
I/19 B.W.	9,2 mg%	10 ml	10,2 Std.
I/20 M.E.	10,7 mg%	10 ml	34,6 Std.

Tabelle 9:

Graphisch ermittelte biologische Halbwertszeit ($t_{\frac{1}{2}}$) von 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patient I/6 B.H. und Patient I/17 E.R. sind zwei Halbwertszeiten angegeben (Siehe Abb. 5 und Abb. 6).

E. Ergebnisse der mikrobiologischen Urinspiegelbestimmung.
Ciclacillin-Ausscheidung im Urin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach einmaliger intravenöser Applikation von 2 g.

In den Tabellen 10 bis 15 sind die Ergebnisse der mikrobiologischen Urinspiegelbestimmung nach Verabreichung von 2 g Ciclacillin bei 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgezeichnet. Mit den Ergebnissen der Konzentrationsbestimmungen und den am Krankenbett gemessenen Urinmengen konnte die Ausscheidung von Ciclacillin in mg und % der applizierten Menge errechnet werden.

Ferner sind in Tabelle 12 die Gesamtausscheidung der ersten 6 Stunden und in Tabelle 13 die Gesamtausscheidung der ersten 12 Stunden angegeben.

Trotz teils erheblicher Nierenfunktionseinschränkung konnte im Sammelurin der ersten 2 Stunden nach intravenöser Verabreichung von 2 g Ciclacillin bis zu 55 % der applizierten Menge nachgewiesen werden. In den ersten 6 Stunden wurden bis zu 80 % der verabreichten Dosis im Harn eliminiert.

Bei Patient I/16 H. J. fanden sich weniger als 1 mg (0,4 ‰) Ciclacillin im 24-Stundenurin, obwohl im Serum nach 24 Stunden keine antibiotische Aktivität mehr nachzuweisen war.

Bei Patient I/20 M.E. wurden bis 48 Stunden post injectionem nur Spuren von Ciclacillin im Urin nachgewiesen. Die biologische Halbwertszeit war entsprechend auf $t_{\frac{1}{2}}$ = 34,6 Stunden verlängert.

Patient	$t_{\frac{1}{2}}$	0 bis 2 Stunden			
		Urinmenge (ml)	Konzentration (mcg/ml)	Ausscheidung (mg)	(%)
I/ 1 S.E.	0,8 Std.	165	5200	860	43,00
I/ 2 B.K.	0,8 Std.	260	3000	780	39,00
I/ 3 K.H.	1,2 Std.	180	7260	1307	55,35
I/ 4 F.F.	0,8 Std.	200	1000	200	10,00
I/ 5 S.A.	1,6 Std.	250	2800	700	35,00
I/ 6 B.H.	$(\frac{1,5}{3,6})$ Std.	230	23	5,3	0,26
I/ 7 S.G.	1,6 Std.	315	1100	375	17,25
I/ 8 G.B.	1,6 Std.	450	1434	642	32,10
I/ 9 S.K.	3,4 Std.	270	730	198	9,90
I/10 M.E.	1,6 Std.	315	1850	582	29,10
I/11 K.H.	1,6 Std.	410	1550	635	31,75
I/12 W.W.	1,6 Std.	240	4290	1030	51,50
I/13 K.O.	1,6 Std.	215	5000	1075	53,75
I/14 H.G.	2,4 Std.	320	1250	400	20,00
I/15 S.K.	1,6 Std.	310	1791	555	27,75
I/16 H.J.	2,3 Std.	140	0,14	0,02	-
I/17 E.R.	$(\frac{2,4}{5,5})$ Std.	1300	290	377	18,85
I/18 M.H.	7,6 Std.	300	240	72	3,60
I/19 B.W.	10,2 Std.	300	268	80	4,00
I/20 M.E.	34,6 Std.	300	Nur Spuren nachweisbar!		

Tabelle 10:

Sammelurin der ersten 2 Stunden post injectionem von 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Urinmenge in ml, mikrobiologisch bestimmte Ciclacillin-Konzentration in mcg/ml und Ciclacillin-Ausscheidung in mg und % der verabreichten Dosis.

Patient	$t_{\frac{1}{2}}$	3 bis 4 Stunden			
		Urinmenge (ml)	Konzentration (mcg/ml)	Ausscheidung (mg)	Ausscheidung (%)
I/ 1 S.E.	0,8 Std.	85	2000	170	8,50
I/ 2 B.K.	0,8 Std.	280	1100	308	15,40
I/ 3 K.H.	1,2 Std.	115	1720	198	10,00
I/ 4 F.F.	0,8 Std.	150	1900	285	14,25
I/ 5 S.A.	1,6 Std.	220	1600	352	17,60
I/ 6 B.H.	($\frac{1,5}{3,6}$) Std.	325	120	39	1,95
I/ 7 S.G.	1,6 Std.	230	1400	322	16,10
I/ 8 G.B.	1,6 Std.	400	752	300	15,00
I/ 9 S.K.	3,4 Std.	230	600	138	6,90
I/10 M.E.	1,6 Std.	270	1150	310	15,50
I/11 K.H.	1,6 Std.	410	680	280	14,00
I/12 W.W.	1,6 Std.	100	1835	183,5	14,17
I/13 K.O.	1,6 Std.	105	3350	352	17,60
I/14 H.G.	2,4 Std.	200	850	170	8,50
I/15 S.K.	1,6 Std.	200	1265	255	12,75
I/16 H.J.	2,3 Std.	170	1,8	0,3	-
I/17 E.R.	($\frac{2,4}{5,5}$) Std.	1130	220	250	12,50
I/18 M.R.	7,6 Std.	300	190	57	2,85
I/19 B.W.	10,2 Std.	190	255	48,5	2,40
I/20 M.E.	34,6 Std.	230	Nur Spuren nachweisbar!		

Tabelle 11:

Sammelurinmenge der 3. und 4. Stunde nach der Verabreichung von 2 g Ciclacillin bei 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Ciclacillin-Konzentration in mcg/ml und Ausscheidung in mg und % der verabreichten Dosis.

Patient	$t_{\frac{1}{2}}$	5 bis 6 Stunden				Gesamt-	
		Urin-menge (ml)	Konzen-tration (mcg/ml)	Ausscheidung (mg)	(%)	ausscheidung von 0-6 Std. (mg)	(%)
I/ 1 S.E.	0,8 Std.	65	480	31	1,55	1061	53,05
I/ 2 B.K.	0,8 Std.	180	260	47	2,35	1135	56,75
I/ 3 K.H.	1,2 Std.	260	300	78	3,90	1583	79,15
I/ 4 F.F.	0,8 Std.	220	220	48	2,40	533	26,65
I/ 5 S.A.	1,6 Std.	190	520	99	4,99	1151	57,55
I/ 6 B.H.	$(\frac{1,5}{3,6})$ Std.	300	110	33	1,65	77,3	3,86
I/ 7 S.G.	1,6 Std.	260	880	229	11,45	896	44,80
I/ 8 G.B.	1,6 Std.	370	487	180	9,00	1122	56,10
I/ 9 S.K.	3,4 Std.	250	400	100	5,00	436	21,30
I/10 M.E.	1,6 Std.	250	520	130	6,50	1022	51,10
I/11 K.H.	1,6 Std.	390	260	100	5,00	1015	50,75
I/12 W.W.	1,6 Std.	205	643	132	6,60	1345,5	67,27
I/13 K.O.	1,6 Std.	70	2310	162	8,10	1589	79,45
I/14 H.G.	2,4 Std.	165	500	82,5	4,12	652,5	32,62
I/15 S.K.	1,6 Std.	170	511	87	4,35	897	44,95
I/16 H.J.	2,3 Std.	170	1,8	0,3	-	0,6	-
I/17 E.R.	$(\frac{2,4}{5,5})$ Std.	1200	92	110	5,5	737	36,85
I/18 M.H.	7,6 Std.	375	115	43	2,15	172	8,60
I/19 B.W.	10,2 Std.	200	192	38,4	1,92	167	8,35
I/20 M.E.	34,6 Std.	100	Nur Spuren nachweisbar!				

Tabelle 12:

Sammelurin der 5. und 6. Stunde post injectionem von 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Urinmenge in ml, mikrobiologisch bestimmte Ciclacillin-Konzentration in mcg/ml und Ausscheidung in ml und % der verabreichten Dosis.

Patient	$t_{\frac{1}{2}}$	7 bis 12 Stunden				Gesamt-	
		Urin-menge (ml)	Konzen-tration (mcg/ml)	Ausscheidung (mg)	(%)	Ausscheidung von 0-12 Std. (mg)	(%)
I/ 1 S.E.	0,8 Std.	205	52	10,5	0,5	1071,5	53,55
I/ 2 B.K.	0,8 Std.	950	26	22	1,1	1157	57,85
I/ 3 K.H.	1,2 Std.	310	32	10	0,5	1593	79,65
I/ 4 F.F.	0,8 Std.	810	13	11	0,55	544	27,20
I/ 5 S.A.	1,6 Std.	490	100	49	2,45	1200	60,00
I/ 6 B.H.	$(\frac{1,5}{3,6})$ Std.	765	63	48	2,40	125,3	6,26
I/ 7 S.G.	1,5 Std.	1050	64	67	3,35	963	48,15
I/ 8 G.B.	1,6 Std.	710	130	93	4,65	1215	60,75
I/ 9 S.K.	3,4 Std.	870	63	55	2,75	491	24,55
I/10 M.E.	1,6 Std.	680	30	20	1,00	1042	52,10
I/11 K.H.	1,6 Std.	1140	65	74	3,70	1089	54,45
I/12 W.W.	1,6 Std.	230	155	38,75	1,93	1384	69,20
I/13 K.O.	1,6 Std.	285	169	48	2,40	1637	81,85
I/14 H.G.	2,4 Std.	660	60	40	2,00	692,5	34,62
I/15 S.K.	1,6 Std.	700	106	75	3,75	972	48,60
I/16 H.J.	2,3 Std.	470	0,39	0,18	-	0,6	-
I/17 E.R.	$(\frac{2,4}{5,5})$ Std.	3000	32	96	4,80	833	41,65
I/18 M.H.	7,6 Std.	1140	60	68	3,40	240	22,00
I/19 D.W.	10,2 Std.	520	149	77,5	3,87	244,5	22,27
I/20 M.E.	34,6 Std.	850	Nur Spuren nachweisbar!				

Tabelle 13:

Sammelurin der 7. bis 12. Stunde post injectionem von 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Urinmenge in ml, mikrobiologisch bestimmte Ciclacillin-Konzentration in mcg/ml und Ausscheidung in ml und % der verabreichten Dosis.

Patient	13 bis 24 Stunden			25 bis 36 Stunden		
	Urinmenge (ml)	Konzentration (mcg/ml)	Ausscheidung (mg)	Urinmenge (ml)	Konzentration (mcg/ml)	Ausscheidung (mg)
I/ 1 S.E.	300	14	4,2	650	2,1	1,3
I/ 4 F.F.	1120	3,6	4,0	915	0,7	0,65
I/ 5 S.A.	820	17	14,0	1720	0,76	1,5
I/ 6 B.H.	1190	1,5	1,8	1275	1,25	1,6
I/ 7 S.G.	1150	7,8	9,0	3000	0,43	1,3
I/ 8 G.B.	1100	14,0	15,4	-	-	-
I/ 9 S.K.	1200	0,0	-	-	-	-
I/ 10 M.E.	710	8,4	6,0	1000	1,5	1,5
I/ 11 K.H.	1675	6,2	10,0	2275	0,42	1,0
I/ 12 W.W.	940	9,1	8,6	760	1,4	1,0
I/ 13 K.O.	800	15,0	12,0	800	1,5	1,2
I/ 14 H.G.	1430	10,5	15	675	7,3	5,0
I/ 16 H.J.	1110	0,0	-	2190	0,0	-
I/ 18 M.H.	2100	17,0	36	2350	6,3	15,0
I/ 19 B.W.	770	136	106,0	1530	29,6	45,5
I/ 20 M.E.	2500	Spur	-	1650	Spur	-

Tabelle 14:

Sammelurin der 13. bis 24. Stunde bzw. der 25. bis 36. Stunde post injectionem von 16 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Urinmenge in ml, Ciclacillin-Konzentration in mcg/ml und Ausscheidung in mg.

Patient	37 bis 48 Stunden		
	Urin-menge (ml)	Konzen-tration (mcg/ml)	Ausscheidung (mg)
I/ 4 F.F.	625	Spur	-
I/ 10 M.E.	850	0,47	0,4
I/ 18 M.H.	2140	2,1	5,0
I/ 19 B.W.	1150	14,9	17,2
I/ 20 M.E.	1710	Spur	-

Tabelle 15:

Sammelurin der 37. bis 48. Stunde post injectionem von 5 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Urinmenge in ml, Ciclacillin-Konzentration in mcg/ml und Ausscheidung in mg.

F. Ergebnisse der Dauertherapie mit Ciclacillin bei Patient I/11 K.H.

Bei einem Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (^{51}Cr-EDTA-Clearance = 21 ml/min) wurde Ciclacillin 8 Tage nach der einmaligen Applikation von 2 g erneut verabreicht und zwar über einen Zeitraum von 7 Tagen. Alle 8 Stunden wurde 1 g Ciclacillin intravenös gegeben bis zu einer Gesamtdosis von 20 g. Bei Patient I/11 K.H. wurden keinerlei Nebenwirkungen beobachtet.

In Tabelle 16 sind die Serumkonzentrationen von Ciclacillin, die Urinmenge, die Konzentrationen im 8-Stunden-Sammelurin und die errechnete Elimination im Harn aufgezeichnet.

Der in Klammern gesetzte Serumwert von 225 mcg/ml dürfte auf einem Fehler beruhen.

Obwohl der Patient I/11 K.H. bei einmaliger Verabreichung von 2 g Ciclacillin schon in den ersten 6 Stunden über 50 % der applizierten Menge im Urin ausgeschieden hatte (Siehe Tabelle 12), konnten während der 7-tägigen Dauertherapie insgesamt nur 21,6 % im Urin nachgewiesen werden.

In den ersten 24 Stunden wurden 1340,8 mg ausgeschieden, etwa 45 % der applizierten Menge von 3 x 1 g. Die Ausscheidungsverhältnisse am ersten Tag entsprechen damit denen nach einer einmaligen Applikation.

In den darauffolgenden Tagen (2. - 7. Tag) wurden lediglich 15 % der insgesamt verabreichten Menge im Urin ausgeschieden, bzw. konnten mikrobiologisch nachgewiesen werden.

Zeit	Ciclacillin-Applikation	Konzentration im Serum (mcg/ml)	Urinmenge (ml)	Konzentration im Urin (mcg/ml)	Elimination im 8-Stunden-Sammelurin (mg)
Leerwert	---	0,0	---	0,0	---
Null Uhr	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
15 Min.	---	43,0	---	---	---
1 Std.	---	27,0	---	---	---
8 Std.	---	11,0	1420	270	383,4
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
15 Min.	---	(225,0)	---	---	---
9 Std.	---	27,0	---	---	---
16 Std.	---	1,4	1820	220	400,4
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
15 Min.	---	42,0	---	---	---
17 Std.	---	29,0	---	---	---
24 Std.	---	1,6	1450	370	536,5
Null Uhr	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
8 Std.	---	1,4	1310	140	185,4
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
16 Std.	---	1,25	1250	145	171,25
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
24 Std.	---	1,9	1690	110	185,9
Null Uhr	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
8 Std.	---	1,7	1370	110	150,7
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
16 Std.	---	1,8	1170	155	181,35
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
24 Std.	---	1,55	1390	120	166,8
Null Uhr	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
8 Std.	---	1,3	1800	96	172,8
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
16 Std.	---	1,5	1700	84	142,8
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
24 Std.	---	1,4	1450	120	174,0
Null Uhr	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
8 Std.	---	1,25	1000	150	150,0
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
16 Std.	---	1,25	1250	150	187,5
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
24 Std.	---	1,2	1650	120	198,0
Null Uhr	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
8 Std.	---	0,98	1450	130	188,5
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
16 Std.	---	1,0	1200	180	216,0
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
24 Std.	---	1,3	1280	160	204,8
Null Uhr	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
8 Std.	---	1,05	1300	120	156,0
	1 Gramm i.v.	---	---	---	---
24 Std.	---	0,0	2430	68	165,24
	20 Gramm i.v.				4326,34mg

Tabelle 16:
Serumkonzentration, Urinmenge, Urinkonzentration und Elimination im Harn bei Dauertherapie (Pat. I/11 K.H.).

V. DISKUSSION

Mehrere Arbeitsgruppen (UEDA et al., 1970, MASHIMO et al., 1970, ISHIYAMA et al., 1970, NISHIMURA et al., 1970, TUSITA et al., 1970, OKUBO et al., 1970, SHIBATA et al., 1970) haben die Pharmakokinetik von Ciclacillin anhand von Konzentrationsbestimmungen im Serum und Urin gesunder Menschen überprüft. Aber nur von UEDA werden verlängerte Halbwertszeiten von Ciclacillin angegeben bei drei Patienten mit reduzierter glomerulärer Filtration (UEDA et al., 1970).

Über die Elimination von Ciclacillin im Harn bei eingeschränkter Nierenfunktion sind nach unserem Wissen in der Literatur keine Angaben gemacht.

Da Ciclacillin vorwiegend in aktiver Form durch die Nieren ausgeschieden wird (UEDA et al., 1970), wäre eine Kumulation bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu erwarten.

Unsere experimentellen und klinischen Untersuchungen umfaßten insgesamt 41 Patienten.

Da in der Literatur noch keine Angaben über die parenterale Applikation von Ciclacillin vorliegen, betrachten wir diese Arbeit lediglich als Voruntersuchungen zur parenteralen klinischen Anwendbarkeit von Ciclacillin.

Die von uns beschriebenen passageren Nebenerscheinungen, besonders bei der Kurzinfusion von 5 g Ciclacillin innerhalb 20 Minuten, ließen sich bei späteren Untersuchungen vermeiden (KÖNIG, 1972). Sie beruhten wohl auf der zu schnellen Verabreichung des Medikamentes.

Bei Nierengesunden ließen sich nach einer Kurzinfusion von 5 g Ciclacillin maximale Serumspiegel von durchschnittlich 257 mcg/ml erreichen und noch nach 6 Stunden wurden Serumkonzentrationen von 0,84 mcg/ml gemessen. Diese Blutspiegel liegen erheblich über den von WALTER/HEILMEYER angegebenen Werten für Ampicillin (WALTER/HEILMEYER, 1969).

Die von uns gefundene mittlere Halbwertszeit ($t_{\frac{1}{2}}$ = 45 Minuten) für Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung entspricht der von UEDA angegebenen Halbwertszeit von $t_{\frac{1}{2}}$ = 0,78 Std. (46,8 Min.) (UEDA et al., 1970).

Bemerkenswert erscheint uns die kürzeste ermittelte Halbwertszeit von $t_{\frac{1}{2}}$ = 22 Minuten.

Für Ampicillin werden Halbwertszeiten von 60 bis 120 Minuten angegeben und sind somit im Vergleich zu Ciclacillin etwas verlängert (WALTER/HEILMEYER, 1969).

Bei den von uns untersuchten 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ließ sich keine eindeutige Korrelation zwischen der biologischen Halbwertszeit und dem Serumkreatinin nachweisen, auch nicht zwischen der Halbwertszeit und der ^{51}Cr-EDTA-Clearance (Siehe Tabelle 9).

UEDA gibt für einen Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtration auf 10 ml/min eine Halbwertszeit für Ciclacillin von $t_{\frac{1}{2}}$ = 21 Std. an (UEDA et al., 1970). Dieser Wert liegt in der Größenordnung unserer Ergebnisse. Auch wir fanden stark verlängerte Halbwertszeiten ($t_{\frac{1}{2}}$ = 5,5 bis 34,6 Std.), wenn das Glomerulumfiltrat auf 10 ml/min bzw. auf weniger als 10 ml/min reduziert war (Siehe Tabelle 9).

Ergebnisse von UEDA, der bei zwei Patienten mit glomerulären Filtrationsraten von 30 - 40 ml/min eine Verlängerung der biologischen Halbwertszeit von Ciclacillin auf 6 - 8 Stunden ermittelte, konnten wir nicht bestätigen.

Wir fanden völlig normale Ausscheidungsverhältnisse für Ciclacillin ($t_{\frac{1}{2}}$ = 0,8 Std.) noch bei ^{51}Cr-EDTA-Clearance-Werten von 39 ml/min.

Bei Patienten mit ^{51}Cr-EDTA-Clearance-Werten zwischen 40 ml/min und 20 ml/min war die biologische Halbwertszeit etwa doppelt so lang ($t_{\frac{1}{2}}$ = 1,6 Std.) wie bei Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung. Selbst bei einer 18-jährigen Patientin mit chronischer Pyelonephritis, einem ständigen Serumkreatinin zwischen 3,0 und 4,0 mg%, einer ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 17 ml/min und einer ^{131}J-Hippuran-Clearance von 102 ml/min ermittelten wir eine biologische Halbwertszeit von $t_{\frac{1}{2}}$ = 1,6 Stunden.

Da Ciclacillin in seiner aktiven Form im Urin ausgeschieden wird (OKUBO et al., 1970), werden sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen im Harn gefunden, auch noch bei Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion (Siehe Tabelle 10).

Durch diese sehr hohen Urinkonzentrationen von Ciclacillin, die etwas höher liegen als die Urinkonzentrationen von Ampicillin (UEDA et al., 1970), werden viele Erreger erfaßt, die bei Harnwegsinfektionen vorkommen, ausgenommen aber z.B. Pseudomonas.

Bei zwei Patienten (116 H.J. und 1/20 M.E.) konnten nur Spuren von Ciclacillin im Urin nachgewiesen werden.

Bemerkenswert erscheint uns, daß bis zu 55 % der applizierten Menge in den ersten 2 Stunden im Urin nachgewiesen werden konnten.

Auch bei Patienten mit einer glomerulären Filtration unter 10 ml/min ließen sich noch Harnkonzentrationen erzielen, die therapeutische Erfolge erwarten lassen, da die erzielten Harnspiegel weit über den minimalen Hemmkonzentrationen der Ciclacillin-empfindlichen Erreger liegen.

Bei einer Dauertherapie von täglich 3 x 1 g Ciclacillin i.v. konnte bei einem Patienten, mit einer auf das Doppelte verlängerten Halbwertszeit ($t_{\frac{1}{2}}$ = 1,6 Std.), keine Kumulation festgestellt werden.

Bemerkenswert erscheint jedoch, daß der Patient bei einmaliger Applikation von Ciclacillin über 50 % in den ersten 6 Stunden im Urin ausgeschieden hatte, daß am ersten Tag der Dauertherapie 45 % der applizierten Menge im Urin nachgewiesen wurde, daß aber an den darauffolgenden Tagen nur 15 % der applizierten Menge mikrobiologisch im Urin nachgewiesen werden konnten. Es wäre möglich, daß bei Dauertherapie die Niere nicht allein für die Elimination verantwortlich ist, sondern ein anderer Eliminationsvorgang (Galle, Stuhl) bzw. eine enzymatische Inaktivierung vorliegen könnte. Dies wäre vielleicht auch eine Erklärung dafür, daß bei Pat. I/16 H. J. der Serumspiegel in 24 Stunden auf Null abgefallen ist, im Urin aber nur Spuren von Ciclacillin nachweisbar sind. Von ISHIYAMA wird angegeben,

daß die Konzentration von Ciclacillin in der Galle 4 bis 7 mal höher ist als im Serum (ISHIYAMA et al., 1970). Zum Nachweis einer extrarenalen Elimination von Ciclacillin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müßten aber noch weitere spezielle Untersuchungen durchgeführt werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird über experimentelle und klinische Erfahrungen bei parenteraler Applikation des neuen semisynthetischen Penicillins C i c l a c i l l i n berichtet.

Wir untersuchten 20 Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung und 21 Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionsstörung. Leichte passagere Nebenerscheinungen wurden bei mehreren Patienten beobachtet.

Bei allen Patienten wurden mikrobiologische Serumkonzentrationsbestimmungen durchgeführt.

Untersuchungen über Urinspiegel und Elimination im Harn wurden bei 20 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorgenommen.

Aufgrund der Konzentrationsbestimmung im Serum konnte für nierengesunde Patienten eine mittlere biologische Halbwertszeit von $t_{\frac{1}{2}}$ = 45 Minuten ermittelt werden.

War die Nierenfunktion auf Werte zwischen 25 und 50 % der Norm eingeschränkt, so betrug die ermittelte Halbwertszeit 1,6 Stunden. Bei weiterem Absinken der Nierenfunktion war die biologische Halbwertszeit deutlich verlängert bis auf Werte von 34,6 Stunden.

Bei einem Patienten wurde Ciclacillin über 7 Tage verabreicht und dabei Serum- und Urinspiegelbestimmung durchgeführt.

Nach unseren Erfahrungen eignet sich Ciclacillin zur intravenösen Applikation, auch bei Patienten mit stärkerer Nierenfunktionseinschränkung.

VII. THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

Wie alle Penicilline zeichnet sich auch Ciclacillin durch seine geringe Toxizität aus. Es eignet sich daher besonders auch zur Chemotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse sind wir der Ansicht, daß eine Dosisreduzierung erst erforderlich wird, wenn die Nierenfunktion auf Werte unter 25 % der Norm sinkt, entsprechend der Feststellung von HUBMANN, daß die Retention der renal eliminierten Chemotherapeutika im Körper erst bei einer Einschränkung der Nierenfunktion auf 25 - 30 % der Norm rasch zunimmt (HUBMANN, 1969).

Bei einem Patienten mit Serumkreatinin von 4,2 mg% und ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 21 ml/min konnte bei Verabreichung der vollen Dosis von 3 x tägl. 1 g Ciclacillin keinerlei Kumulation festgestellt werden (Siehe Tabelle 16).

Bei weiterem Absinken der Nierenfunktion unter 25 % der Norm (Serumkreatinin über 5 mg%, ^{51}Cr-EDTA-Clearance unter 20 ml/min) empfiehlt sich entsprechend unserer Untersuchungen eine Dosierung von 1 - 2 g Ciclacillin alle 12 Stunden.

Sinkt das Glomerulumfiltrat unter 10 ml/min, oder übersteigt der Serumkreatininwert 10 mg%, so sollte man diese Patienten nach einem Vorschlag von KUNIN wie Anuriker behandeln (KUNIN, 1967). Bei diesen Patienten, mit stärkst eingeschränkter Nierenfunktion, ist unter einer Dosierung von 1 g Ciclacillin alle 24 Stunden keine toxische Kumulation zu erwarten.

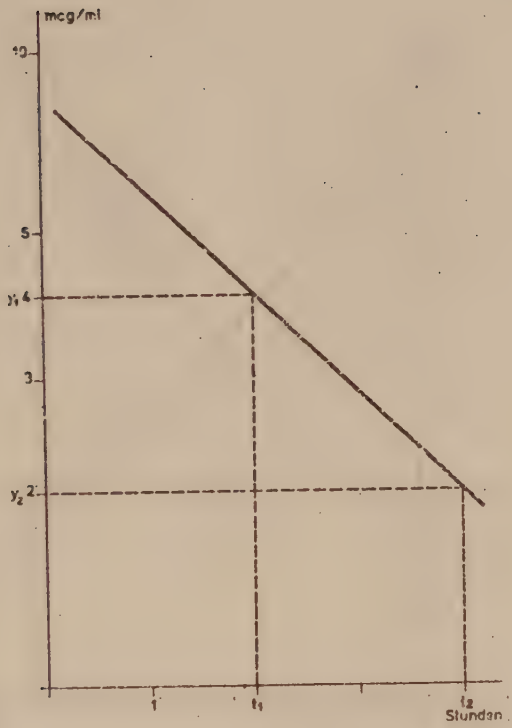


Abb. 1:

Schematische Darstellung der graphischen Ermittlung der biologischen Halbwertszeit ($t_{\frac{1}{2}}$) von Ciclacillin.

Ordinate, log.: Ciclacillin-Konzentration in mcg/ml.

Abszisse : Zeit in Stunden.

$$y_1 = 2y_2 \qquad t_{\frac{1}{2}} = t_2 - t_1$$

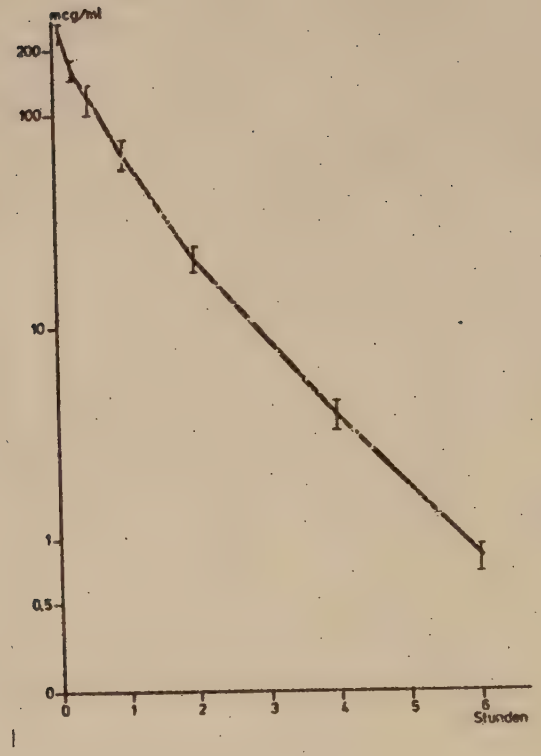


Abb. 2:

Mittelwerte und mittlere Abweichung der Plasmakonzentrationen von 19 Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einmaliger Verabreichung von 5 g Ciclacillin als Kurzinfusion ($t_{\frac{1}{2}}$ = 45 Minuten).

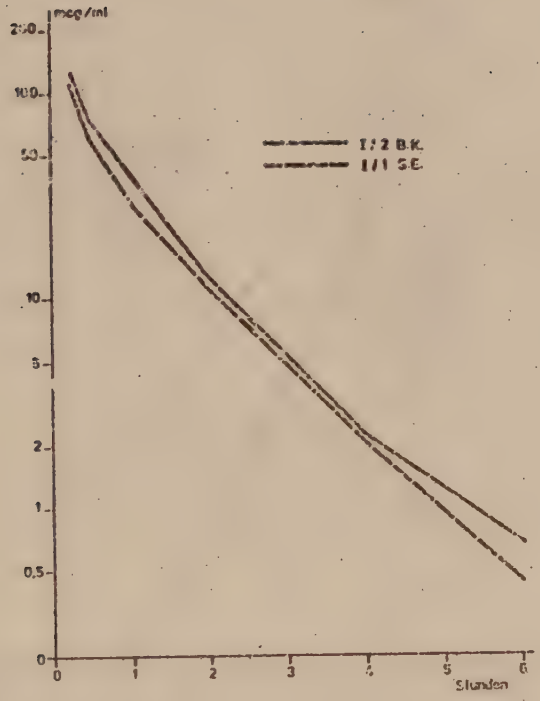


Abb. 3:

Plasmakonzentrationen nach intravenöser Injektion von 2 g Ciclacillin bei 2 Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion.

^{51}Cr-EDTA-Clearance: 81 bzw. 65 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 0,8 Std.)

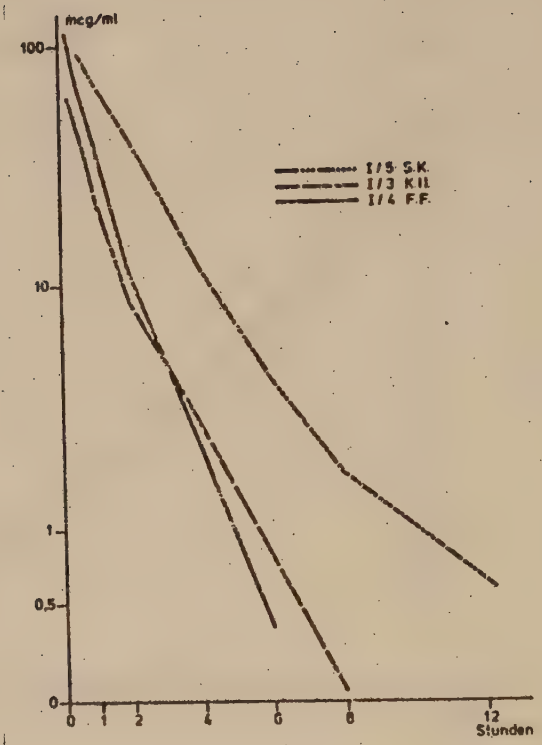


Abb. 4:

Plasmakonzentrationen nach intravenöser Injektion von 2 g Ciclacillin bei 3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

^{51}Cr-EDTA-Clearance: (I/3 K. H.) 42 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ =1, 2 Std.)
(I/4 F. F.) 39 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ =0, 8 Std.)
(I/5 S. A.) 32 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ =1, 6 Std.)

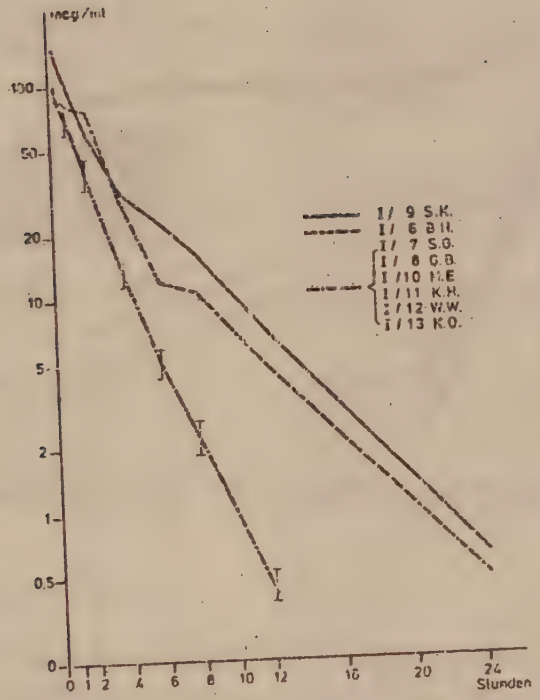


Abb. 5:

Plasmakonzentrationen nach intravenöser Injektion von 2 g Ciclacillin bei 8 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Mittelwerte für 6 Patienten mit ^{51}Cr-EDTA-Clearance-Werten von 20 - 25 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 1,6 Std.), sowie 1 Pat. (I/6 B.H.) mit ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 29 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 1,5 bzw. 3,6 Std.) und 1 Pat. (I/9 S.K.) mit ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 22 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 3,4 Std.).

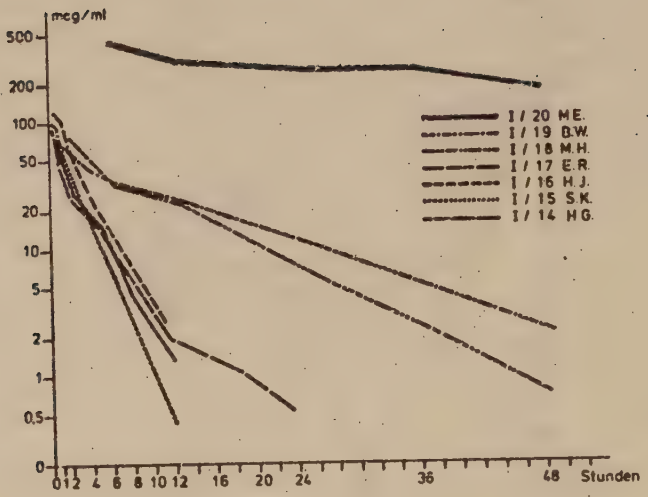


Abb. 6:

Plasmakonzentrationen nach intravenöser Injektion von 2 g Ciclacillin bei 7 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

^{51}Cr-EDTA-Clearance: (I/14 H.G.) 18 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 2,4 Std.)
(I/15 S.K.) 17 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 1,6 Std.)
(I/16 H.J.) 12 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 2,3 Std.)
(I/17 E.R.) 10 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 2,4 Std. bzw. 5,5 Std.)
(I/18 M.H.) 10 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ = 7,6 Std.)
(I/19 B.W.) 10 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ =10,2 Std.)
(I/20 M.E.) 10 ml/min ($t_{\frac{1}{2}}$ =34,6 Std.)

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABSHIRE, D.J. and PINEAU, R.: Reversal of toxicity of 1-aminocyclopentenecarboxylic acid by valine in Escherichia coli. Can. J. Biochem. 45 (1967): 1647 - 1656

2. ALBURN, H.E., CLARK, D.E., FLETCHER III, H. and GRANT, N.H.: Synthesis of new broad-spectrum aminoalicyclic penicillins. Antimicrobial Agents and Chemother. (1967): 586 - 589.

3. ALKEN, C.E.: Leitfaden der Urologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 5. Auflage (1970): 121 - 122.

4. DILLON, H.C.: Ciclacillin in the Treatment of Otitis Media in Children. Arzneim. Forsch. 25. Beiheft (1973): 114 - 122.

5. DOST, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage (1968): 275.

6. FELLINGER, K.: Geleitwort zum "Güssinger-Symposion": Nierenclearance (1968).

7. FRIEDMANN, H. and WARREN, G.H.: Antimicrobial activity of Ciclacillin against Escherichia coli in vivo and in vitro. Experientia (Basel) (1971): 1241 - 1243.

8. FUZITA, S.I., ARATA, I., TOKUMARU, N., MIYOSHI, K. and KOMADA, H.: Experiences with aminocyclohexylpenicillin in the field of dermatology. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 87 - 85.

9. HERTZ, C.G.: The Clinical Efficacy of Ciclacillin. Arzneim. Forsch. 25, Beiheft (1973): 129 - 134.

10. HERTZ, C.G.: The Low Incidence of Side Effects with Ciclacillin. Arzneim. Forsch. 25, Beiheft (1973): 151 - 156.

11. HOPPER, M.W., YURCHENCO, I.A. and WARREN, G.H.: Duration of therapeutic activity of aminoalicyclic-penicillins against bacterial infections in Mice. Antimicrobial Agents and Chemother. (1967): 597 - 601.

12. HUBMANN, R.: Elimination von Antibiotika und Sulfonamiden aus dem menschlichen Organismus bei Niereninsuffizienz und die therapeutischen Konsequenzen. Int. J. clin. Pharmacol. 2 (1969): 154 - 164.

13. ISHIYAMA, S., SAKABE, T., FURUHASHI, M., TAKAHASHI, U., NAGASAKI, Y., KAWAMAKI, K., NAKAYAMA, I., NISHIOKA, S., IWAI, S., IWAMOTO, H., OSHIMA, T., TAKATORI, M., KAWABE, T., SUZUKI, K. and MURAKAMI, F.: Studies on aminocyclohexyl-penicillin in surgery. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 76 - 81.

14. KÖNIG, K.: Untersuchungen über Ciclacillin. (noch nicht veröffentlicht). Persönliche Mitteilung.

15. KUMATE, J., CALMEN, R. and FILLOY, L.: Ampicillin and Ciclacillin in Lower Respiratory Tract Infections in Children. Arzneim. Forsch. 25. Beiheft (1973): 123 - 127.

16. KUNIN, C.M.: A guide to use antibiotics in patients with renal disease. Ann. intern. Med. 67 (1967): 151 - 158.

17. KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 4. Auflage (1970): 239.

18. LAUBINGER, G.: Erfahrungen mit Ciclacillin am Krankengut eines Allgemeinen Krankenhauses. Arzneim. Forsch. 25. Beiheft (1973): 147 - 150.

19. MASHIMO, K., KATO, Y., SAITO, A., MATSUMOTO, Y., SAKURABA, T., TANAKA, K., MATSUI, K., IDEUCHI, H., YAJIMA, O., TOMISAWA, M. and NAKAYAMA, I.: Laboratory and clinical studies on aminocyclohexyl-penicillin. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 42 - 47.

20. MEYER-ROHN, J.: Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit Ciclacillin. Fortschr. Med. 32 (1971): 1271 - 1274.

21. MIKI, F., HIGASHI, T., IWASAKI, T., AKAO, M., OZAKI, T., SUGIYAMA, H. and MEGURU, H.: Fundamental and clinical studies on aminocyclohexyl-penicillin. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 53 - 59.

22. NISHIMURA, T., KOTANI, Y. and ASATANI, Y.: Studies on aminocyclohexyl-penicillin (AC-PC) in pediatric field. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 69 - 75.

23. OBERHAUSEN, E., BERBERICH, R. und HEINRICH, W.: Nuklearmedizinische Bestimmung der Nierenclearance. Electromedica 2 (1972): 42-44.

24. OKUBO, H., FUJIMOTO, Y., OKAMOTO, Y., and MAKINO, J.: Fundamental and clinical studies on aminocyclohexal-penicillin. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 60 - 68.

25. RAHN, K.H.: Die Beeinflussung der Arzneimittelwirkung durch die Krankheit. Med. Welt 26 (1972):931-932.

26. REMMER, H.: Die Entgiftung von Pharmaka. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966): 289 - 296.

27. ROSENMAN, S.B., WEBER, L.S., OWEN, G. and WARREN, G.H.: Antimicrobial activity and pharmacological distribution of Wy-4508, an aminocyclic-penicillin. Antimicrob. Agents and Chemother. (1967): 590 - 596.

28. SHIBATA, K., KATO, T., FUJII, M. and OKUDA, Y.: Laboratory study on aminocyclohexyl-penicillin (AC-PC) and its clinical use in the field of surgery. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 82 - 86.

29. SÖGTROP, H.H.: Verträglichkeit von Ciclacillin oral - Ergebnisse einer klinischen Prüfung und einer Feldstudie. Arzneim. Forsch. 25. Beiheft (1973): 157 - 169.

30. STILLERMANN, M. and ISENBERG, H.D.: Steptococcal pharyngitis therapy: Comparison of Ciclacillin, Cephalexin and Potassium Penicillin V. Antimicrob. Agents and Chemother. (1970): 270 - 276.

31. TSUCHIYA, K., OISHI, T. and IWAGISHI, C.: Antimicrobial activity of aminocyclohexyl-penicillin. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 30 - 36.

32. UEDA, Y., MATSUMOTO, F., NAKAMURA, N., SAITO, A., NODA, K., FURUYA, C., OMORI, M., SHIMOJYO, S., HANAOKA, H., UTSUNOMIYA, M. and FUJINOKI, T.: A study on ciclacillin. Japan. J. Antibiot. 23 (1970): 40 - 52.

33. VOGT, A.: Fortschritte der antibakteriellen Therapie aus der Sicht des Bakteriologen. Tagungsbericht der 4. Freiburger Tagung über Fortschritte der Nephrologie (1970): 54 - 58. (KLUTHE, R.: Medikamentöse Therapie bei Nierenerkrankungen, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971).

34. WALTER, M. und HEILMEYER, L.: Antibiotika-Fibel. Thieme-Verlag, Stuttgart, 3. Aufl. (1969): 147-148, 198 - 204.

35. YURCHENCO, I.A., HOPPER, M.W., VINCE, T.D. and WARREN, G.H.: Ciclacillin, a semisynthetic aminoalicyclic-penicillin. Chemotherapy 15 (1970): 209 - 221.

X. DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. C.E. ALKEN danke ich, daß er es mir in großzügiger Weise ermöglichte, an der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar zu arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. K. KÖNIG, Oberarzt der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar, der mir das Thema zur Bearbeitung gab. Darüberhinaus fand ich in ihm jederzeit einen freundlichen und stets hilfsbereiten Berater in allen auftretenden Problemen. Er verschaffte mir zusätzlich während der Zeit meiner Arbeit direkten und umfassenden Einblick in das Fachgebiet der Urologie und verstand es, durch Übertragen von Aufgaben in der Praxis meine Freude und Interesse für dieses Fachgebiet zu wecken.

Danken möchte ich auch dem Pflegepersonal der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar, das mich bei meinen klinischen Untersuchungen unterstützte.

XI. LEBENSLAUF

Am 19. April 1946 wurde ich als erstes Kind des Bergmanns Albert Reinert und seiner Ehefrau Peta, geb. de Vries in Grimmersum, Kreis Norden in Ostfriesland, geboren.

Von 1952 bis 1959 besuchte ich die katholische Volksschule in Scheiden und anschließend bis 1961 die Missionsschule in St. Wendel. Von 1961 bis 1966 war ich Schüler des Staatlichen Aufbaugymnasiums in Lebach, wo ich im Oktober 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem WS 1966/67 studierte ich Medizin an der Universität des Saarlandes. Im Oktober 1967 legte ich die naturwissenschaftliche und im April 1970 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 18. Juli 1973 habe ich in Homburg/Saar die ärztliche Prüfung bestanden.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses in Sulzbach.